

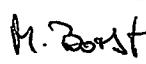
**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM
GEBIET DES PATENTWESENS**

REG'D 01 JUL 2005
WIPO
PCT

PCT

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE
PATENTIERBARKEIT**

(Kapitel II des Vertrags über die internationale Zusammenarbeit auf dem Gebiet

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 213/PCT	WEITERES VORGEHEN	siehe Formblatt PCT/IPEA/416
Internationales Aktenzeichen PCT/EP2004/006944	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 28.06.2004	Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 26.06.2003
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/519		
Anmelder MERCK EPROVA AG et al.		
<p>1. Bei diesem Bericht handelt es sich um den internationalen vorläufigen Prüfungsbericht, der von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde nach Artikel 35 erstellt wurde und dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt wird.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p>3. Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; diese umfassen</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (an den Anmelder und das Internationale Büro gesandt) insgesamt Blätter; dabei handelt es sich um</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="checkbox"/> Blätter mit der Beschreibung, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit Berichtigungen, denen die Behörde zugestimmt hat (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsvorschriften). <input type="checkbox"/> Blätter, die frühere Blätter ersetzen, die aber aus den in Feld Nr. 1, Punkt 4 und im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde eine Änderung enthalten, die über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgeht. <p>b. <input type="checkbox"/> (nur an das Internationale Büro gesandt) insgesamt (bitte Art und Anzahl der/des elektronischen Datenträger(s) angeben), der/die ein Sequenzprotokoll und/oder die dazugehörigen Tabellen enthält/enthalten, nur in computerlesbarer Form, wie im Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll angegeben (siehe Abschnitt 802 der Verwaltungsvorschriften).</p> <p>4. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. I Grundlage des Bescheids <input type="checkbox"/> Feld Nr. II Priorität <input type="checkbox"/> Feld Nr. III Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit <input type="checkbox"/> Feld Nr. IV Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung <input checked="" type="checkbox"/> Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VI Bestimmte angeführte Unterlagen <input type="checkbox"/> Feld Nr. VII Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung <input type="checkbox"/> Feld Nr. VIII Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		
Datum der Einreichung des Antrags 28.01.2005	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 30.06.2005	
Name und Postanschrift der mit der internationalen Prüfung beauftragten Behörde  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Tel. +49 89 2399-8648  	

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006944

Feld Nr. I Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Sprache** beruht der Bericht auf der internationalen Anmeldung in der Sprache, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Der Bericht beruht auf einer Übersetzung aus der Originalsprache in die folgende Sprache, bei der es sich um die Sprache der Übersetzung handelt, die für folgenden Zweck eingereicht worden ist:

- internationale Recherche (nach Regeln 12.3 und 23.1 b))
- Veröffentlichung der internationalen Anmeldung (nach Regel 12.4)
- internationale vorläufige Prüfung (nach Regeln 55.2 und/oder 55.3)

2. Hinsichtlich der **Bestandteile*** der internationalen Anmeldung beruht der Bericht auf (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt*):

Beschreibung, Seiten

1-12

in der ursprünglich eingereichten Fassung

Ansprüche, Nr.

1-15

In der ursprünglich eingereichten Fassung

einem Sequenzprotokoll und/oder etwaigen dazugehörigen Tabellen - siehe Zusatzfeld betreffend das Sequenzprotokoll

3. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung: Seite
- Ansprüche: Nr.
- Zeichnungen: Blatt/Abb.
- Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

4. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der diesem Bericht beigefügten und nachstehend aufgelisteten Änderungen erstellt worden, da diese aus den im Zusatzfeld angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2 c)).

- Beschreibung: Seite
- Ansprüche: Nr.
- Zeichnungen: Blatt/Abb.
- Sequenzprotokoll (*genaue Angaben*):
- etwaige zum Sequenzprotokoll gehörende Tabellen (*genaue Angaben*):

* Wenn Punkt 4 zutrifft, können einige oder alle dieser Blätter mit der Bemerkung "ersetzt" versehen werden.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER BERICHT
ÜBER DIE PATENTIERBARKEIT**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006944

Feld Nr. V Begründete Feststellung nach Artikel 35 (2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung
Neuheit (N) Ja: Ansprüche 1-15
Nein: Ansprüche
Erfinderische Tätigkeit (IS) Ja: Ansprüche
Nein: Ansprüche 1-15
Gewerbliche Anwendbarkeit (IA) Ja: Ansprüche 1-15
Nein: Ansprüche:

2. Unterlagen und Erklärungen (Regel 70.7):

siehe Beiblatt

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006944

Zu Punkt V

Begründete Feststellung nach Regel 66.2(a)(ii) hinsichtlich der Neuheit, der erforderlichen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

D1: ODIN ELISABETH ET AL: "Chemical stability and human plasma pharmacokinetics of reduced folates" CANCER INVESTIGATION, Bd. 16, Nr. 7, 1998, Seiten 447-455, XP009041635 ISSN: 0735-7907
D2: WO 97/27764 A (AYLING JUNE E ; BAILEY STEVEN W (US); UNIV SOUTH ALABAMA (US)) 7. August 1997 (1997-08-07)
D3: WO 95/26963 A (PHARMACHEMIE BV) 12. Oktober 1995 (1995-10-12)
D4: US-A-4 931 441 (LAWRENCE RICHARD P) 5. Juni 1990 (1990-06-05)
D5: US-A-5 434 087 (BEGGS MICHAEL J ET AL) 18. Juli 1995 (1995-07-18)

1. Neuheit (Artikel 33(2) PCT)

Der Gegenstand der vorliegenden unabhängigen Ansprüche scheint neu zu sein, weil er in keinem der Dokumente des verfügbaren Stands der Technik enthalten ist.

D1 (Seite 451, Absatz mit Titel "In Vitro Stability of Reduced Folates"; Abbildung 3) offenbart 5,10-Methylen-THF sowie einen pH-Wert von 8,94, jedoch nicht Citrat.

D2 (Beispiel 3-5, 8, 9) offenbart Citrat in Kombination mit reduzierten Folaten, insbesondere mit 5-Formyl-THF, 5,10-Methenyl-THF, jedoch nicht mit 5,10-Methylen-THF.

D3, D4 und D5 offenbaren nicht 5,10-Methylen-THF.

2. Erforderische Tätigkeit (Artikel 33(3) PCT)

2.1. Die vorliegenden Ansprüche beruhen nicht auf einer erforderlichen Tätigkeit, da sie nicht das technische Problem lösen.

Das mit der vorliegenden Aufgabe zu lösende technische Problem bestand darin, die Stabilität von 5,10-Methylen-THF zu verbessern.

Entsprechend der Beschreibung wird besagtes Problem durch die Einstellung auf einen basischen pH-Wert und die Kombination mit Citrat markant erhöht.

(i) Zur Stützung dieser These werden in Beispiel 2 Stabilitätsdaten für erfindungsgemäße Lyophilisate von 5,10-Methylen-THF und Citrat bei -15 und +4°C geliefert. Diesen Daten werden die Ergebnisse für eine unbehandelte Referenzprobe gegenübergestellt, welche allerdings bei +25°C getestet ist. Da die chemische Stabilität bekanntlich in wesentlichem Maße von der Temperatur abhängt, sind die

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2004/006944

Daten aufgrund der unterschiedlichen Testtemperaturen nicht vergleichbar und somit ohne jegliche Aussagekraft.

(ii) Ähnliches gilt für die in Beispiel 3 offenbarten Stabilitätsdaten der getesteten Lösungen, welche alle bei 25°C ermittelt wurden. Für die erforderliche Vergleichsprobe wird auf D1 (Seite 451, Absatz mit Titel "In Vitro Stability of Reduced Folates"; Abbildung 3) verwiesen. Aus D1 ist allerdings keine Temperaturangabe ersichtlich. Deshalb ist nicht klar, ob die aus D1 entnommenen Daten sich tatsächlich auf eine Temperatur von 25°C beziehen und damit vergleichbar sind. Ferner macht die Anmeldung in Beispiel 3 keine Angaben zur Konzentration der erfindungsgemäßen Lösungen. Diese werden lediglich als "verdünnnt" oder "konzentriert" bezeichnet. Wie aus D1 ersichtlich, ist die Konzentration an 5,10-Methylen-THF maßgeblich für die Stabilität der Substanz. Schließlich geben besagte Daten keinen Aufschluss über das Zusammenwirken von Citrat und alkalischem pH-Wert, da die Anmeldung in Beispiel 3 den pH-Wert für die getesteten Lösungen nicht angibt.

(iii) Lediglich Beispiel 8 gibt Konzentrationen und pH Wert der getesteten Lösung an. Die mit Verweis auf D1 in der Tabelle angegebenen Zahlenwerte entsprechen offenbar den in D1 mit + (100 - 58 - 38 - 18 - 8) und o (100 - 84 - 12 - 8 - 6) gekennzeichneten Kurven. Diese Kurven beziehen sich auf die Stabilität von 1 mM 5,10-Methylen-THF mit (+) bzw. ohne (o) Luftausschluss. Die Konzentration von etwa 46,5 mM für die in Beispiel 8 getestete Lösung ist beträchtlich höher als die Konzentration von 1mM der in D1 getesteten Lösung und damit nicht vergleichbar. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die mit der vorliegenden Anmeldung gelieferten experimentellen Daten mangels Vergleichbarkeit nicht geeignet sind, einen positiven Effekt der Kombination mit Citrat auf die Stabilität von 5,10-Methylen-THF zu belegen. In Abwesenheit entsprechende Daten, die einen direkten Vergleich bei identischer Konzentration und Temperatur ermöglichen sollten, kann das gestellte Problem nicht als gelöst und damit erforderische Tätigkeit nicht als gegeben anerkannt werden.

2.2. Der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche wird von D1 in Kombination mit D3-D5 nahegelegt.

Der nächstliegende Stand der Technik D1 (Seite 451, Absatz mit Titel "In Vitro Stability of Reduced Folates"; Abbildung 3), welcher für 1mM 5,10-Methylen-THF nach 20 Stunden 25% Wiederfindung bei pH 8,94 gegenüber 0% Wiederfindung bei

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
BERICHT ZUR PATENTIERBARKEIT
(BEIBLATT)**

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2004/006944

pH 6,6 offenbart, verweist bereits auf die Bedeutung eines alkalischen pH-Wertes für die Stabilität von 5,10-Methylen-THF. D1 macht gibt keinen Hinweis auf eine stabilitiessteigernde Wirkung von Citrat.

Unter der Annahme dass der bahauptete stabilitiessteigernde Effekt von Citrat tatsächlich gezeigt werden kann, bestand das mit der vorliegenden Anmeldung zu lösende technische Problem in der Bereitstellung einer 5,10-Methylen-THF Formulierung mit erhöhter chemischer Stabilität.

Aus dem Stand der Technik war dem Fachmann bekannt, dass Citrat bei zahlreichen reduzierten Folsäurederivaten, wie etwa Folinsäure (D3: Seite 1, Zeile 34 - Seite 2, Zeile 10) , 5-Formyl-THF (D4: Spalte 2, Zeile 31-47) und 5-methyl-THF (D5: Spalte 8, Zeile 26-35) die Stabilität erhöht. Es erscheint deshalb für den Fachmann naheliegend, zur Lösung des o.g. Problems Citrat heranzuziehen und so zum Gegenstand der vorliegenden Ansprüche zu gelangen.

Auch der Aspekt eines positiven Effekts der Salzform auf die Stabilität von reduzierten Folaten einschließlich 5,10-Methylen-THF ist bereits durch D2 (Seite 17, Zeile 8-10).

Für alle weiteren Merkmale der vorliegenden Ansprüche ist derzeit kein besonderer Effekt ersichtlich, der eine erfinderische Tätigkeit begründen könnte.